

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. H.-B. Wuermeling

VERTEILUNG DER EDTA-STABILEN
PARAOXONASEAKTIVITÄT UND
PRÜFUNG EINER KORRELATION
ZWISCHEN EDTA-HEMMBARER UND
NICHT HEMMBARER
SERUMPARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI 123 ABORIGINALS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Georg Hofmockel
aus Obereichenbach

1904

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. H.-B. Wuermeling

VERTEILUNG DER EDTA-STABILEN
PARAOXONASEAKTIVITÄT UND
PRÜFUNG EINER KORRELATION
ZWISCHEN EDTA-HEMMBARER UND
NICHT HEMMBARER
SERUMPARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI 123 ABORIGINALS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Georg Hofmockel
aus Obereichenbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. HEMMUNG DER SPALTUNG VON E 600	11
3. PROBLEMSTELLUNG	14
4. ABGRENZUNG DES UNTERSUCHTEN AUSTRALISCHEN KOLLEKTIVS UND ANTHROPOLOGISCHE EINORDNUNG IN DIE RASSESYSTEMATIK DER MENSCHHEIT	14
4.1. DER BEGRIFF 'RASSE'	14
4.2. DIE AUSTRALIDE RASSE	16
4.3. FRÜHGESCHICHTE UND BESIEDLUNG	19
4.4. AKTUELLE SITUATION	21
5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	23
5.1. BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS	23
5.2. GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DER BLUTPROBEN	25
5.3. METHODIK	25
5.3.1. HERSTELLUNG DER REAGENZIEN	25
5.3.2. MESSUNG	27
5.3.3. BERECHNUNG	27
5.3.4. MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT UNTER ZUSATZ VON EDTA	27
5.3.5. ERGEBNISSE	28
6. AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	34
6.1. DARSTELLUNG DER GESAMTAKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE	34

	Seite
6.2. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT DER PARAOXONASE NACH HEMMUNG MIT EDTA	35
6.3. ÜBERPRÜFUNG DER ABHÄNGIGKEIT DER RESTAKTIVITÄT VOM GESCHLECHT	36
6.3.1. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT BEI DEN MÄNNLICHEN PROBANDEN	36
6.3.2. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT BEI DEN WEIBLICHEN PROBANDEN	37
6.3.3. U-TEST (MANN-WHITNEY-WILCOXON-TEST)	38
6.4. ÜBERPRÜFUNG DER ABHÄNGIGKEIT DER RESTAKTIVITÄT VOM ALTER	39
6.5. ÜBERPRÜFUNG EINER ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN DEN VARIABLEN GESAMTAKTIVITÄT UND NICHT EDTA- HEMMBARE RESTAKTIVITÄT	39
7. DISKUSSION	42
8. ZUSAMMENFASSUNG	46
9. LITERATURVERZEICHNIS	47

1. EINLEITUNG

Parathion (E 605 = Thiophosphorsäure-0,0-diäthyl-0-p-nitrophenylester) gehört zur Reihe der organischen Phosphorsäureester (Alkylphosphate), die auch heute noch weltweit, vor allem als Insektizide, verwendet werden. Parathion wird sowohl per inhalationem als auch bei peroraler und sogar perkutaner Applikation schnell und leicht resorbiert. Dadurch können beim Menschen schwerste Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden, wobei die Lipophilie eine wichtige Voraussetzung für den schnellen Eintritt dieser toxischen Wirkung ist.

Im Organismus unterliegt das Präparat einem enzymatischen Metabolismus. Ein Schema über die bislang bekannten Umsetzungen von Parathion bei Warmblütern findet sich in Abbildung 1. Das nur gering toxische Parathion wird im Organismus durch Austausch des Schwefelatoms gegen ein Sauerstoffatom in das hochgiftige Paraaxon (E 600 = 0,0-Diäthyl-0-p-nitrophenylphosphat) umgewandelt, das den eigentlichen Cholinesteraseinhibitor darstellt (NEAL 1971, POORE und NEAL 1972).

Man nimmt an, daß Paraaxon als ein sogenannter irreversibler Cholinesterasehemmer an die gleichen aktiven Zentren der Cholinesterase tritt wie Acetylcholin, und anschließend durch Phosphorylierung der esteratischen Seite das Enzym blockiert wird. Da diese Reaktion praktisch irreversibel ist, bleibt die Cholinesterase somit funktionsunfähig. Da aber Acetylcholin als Neurotransmitter ständig neu synthetisiert wird, im synaptischen

Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter

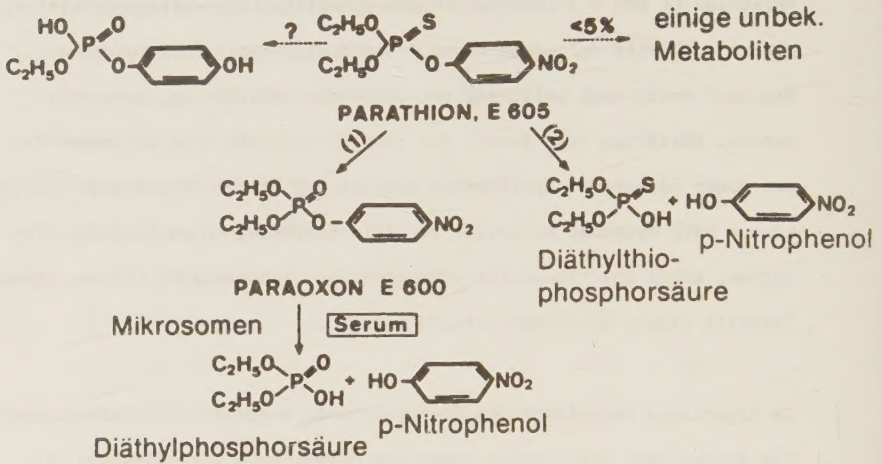


Abb. 1: Der Metabolismus von Parathion (E 605) in warmblütigen Lebewesen (POORE und NEAL 1972)

Spalt jedoch nicht mehr inaktiviert werden kann, kommt es zu einem Überangebot von Acetylcholin an allen cholinergen Synapsen und damit zur sogenannten 'endogenen Acetylcholinvergiftung'.

Bei einer solchen Paraoxonvergiftung treten Krankheitserscheinungen mit nikotin- und muskarinartigen Wirkungen auf (MOESCHLIN 1972).

Schon 1953 entdeckte ALDRIDGE (1953 a, b) im Serum verschiedener Warmblüter ein Paraoxon hydrolysierendes Enzym, das seinen Untersuchungen nach identisch war mit der aromatische Ester spaltenden sogenannten A-Esterase (Arylesterase). Später erhielt die Arylesterase den Namen Paraoxonase (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979).

MAIN (1960 a, b) konnte das Enzym aus dem Schafserum 350-fach anreichern. Im gleichen Jahr wiesen ERDÖS und BOGGS (1960) die Paraoxonase auch im menschlichen Serum nach.

Schließlich entwickelte KRISCH 1968 einen einfachen photometrischen Test zur Bestimmung der Paraoxonaseaktivität. Er fand damit bei der Untersuchung von 50 Probanden zwei sich überlagernde Gruppen mit niedriger und hoher Aktivität, wobei er die Möglichkeit einer genetischen Ursache dieses Tatbestandes in Erwägung zog.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973 b) zeigten, daß die menschliche Serumpaaronase schon auf geringe Veränderungen am Substratmolekül reagiert und somit eine hohe Substratspezifität besitzt. Ebenfalls 1973 stellten GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973 a) an 35 Familien mit 52 Kindern dar, daß menschliche Paraoxonase einen Polymorphismus aufweist, der wahrscheinlich genetisch bestimmt ist und bei der Vererbung den Gesetzen eines einfachen 2-Allele-Modells gehorcht.

Zu diesem Schluß kamen auch ZECH und ZÜRCHER (1974) und DUMBACH (1976),



die gleichfalls ein 2-Allele-Modell postulierten.

PLAYFER et al. (1976) untersuchten die Serumparaoxonase bei verschiedenen Volksgruppen und stellten die bimodale Aktivitätsverteilung bei britischen und indischen Kollektiven heraus (vgl. Abbildung 3). Sie nahmen dabei einen autosomal-dominanten Erbgang für das Merkmal 'hohe Aktivität' an, das bedeutet: Phänotyp mit hoher Aktivität = dominantes Allel homo- oder heterozygot; Phänotyp mit niedriger Aktivität = rezessives Allel homozygot. Bei Untersuchungen malayischer, chinesischer, nigerianischer und kenianischer Bevölkerungsgruppen konnte PLAYFER keine solche bimodale Verteilung mit deutlich voneinander abgegrenzten Phänotypen ermitteln (vgl. Abbildung 4a, b und c).

Demgegenüber fanden GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1979) an 800 nicht verwandten, westdeutschen Einzelpersonen eine Aktivitätsverteilung in 3 Gruppen. Die Gruppengrenzen hatten GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. schon 1973 folgendermaßen festgelegt: Die Grenze zwischen niedriger und mittlerer Aktivität liegt bei 190 U/l, diejenige zwischen mittlerer und hoher bei 350 U/l. Die Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Paraoxonaseaktivität standen in einem Verhältnis von 58 : 36 : 6 (vgl. Abbildung 2). Eine Untersuchung an 100 Familien mit 180 Kindern ergab nach der statistischen Auswertung, daß vermutlich 2 Allele mit intermediärem (kodominantem) Erbgang die Grundlage für diese Verteilung bilden. Eine Überprüfung der Ergebnisse mit der Hardy-Weinberg-Regel ergab genau die richtigen Werte.

OMURO (1980) erhielt bei der Darstellung des Verteilungsmusters eines japanischen Kollektivs eine sehr starke mittlere Aktivitätsgruppe, die sogar das Vorhandensein eines weiteren Allels möglich erscheinen läßt (vgl. Abbildung 5).

Weitgehende Übereinstimmung besteht jedoch in der Ansicht, daß weder Geschlecht, noch Alter, noch Blutgruppenzugehörigkeit (ABO- und Rh-System) der Personen eine bestimmende Wirkung auf die Aktivität der Serumpaaxonase ausüben (PLAYFER et al. 1976 und GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979).

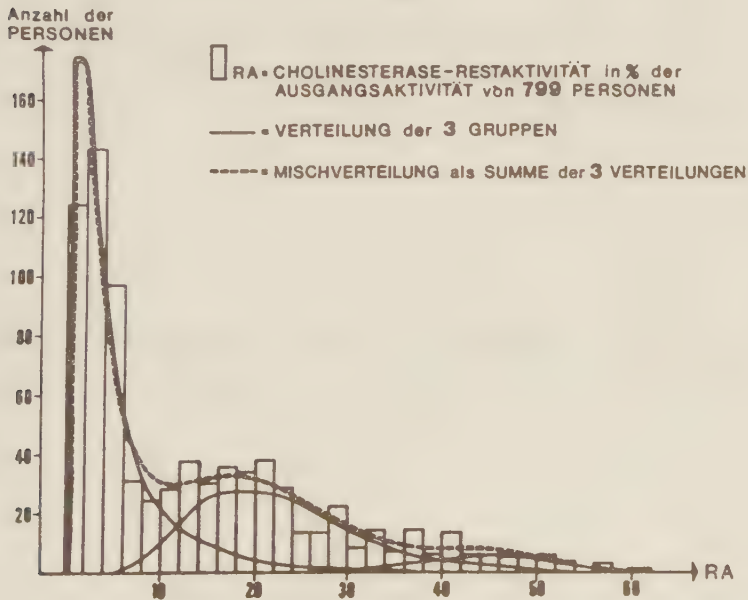
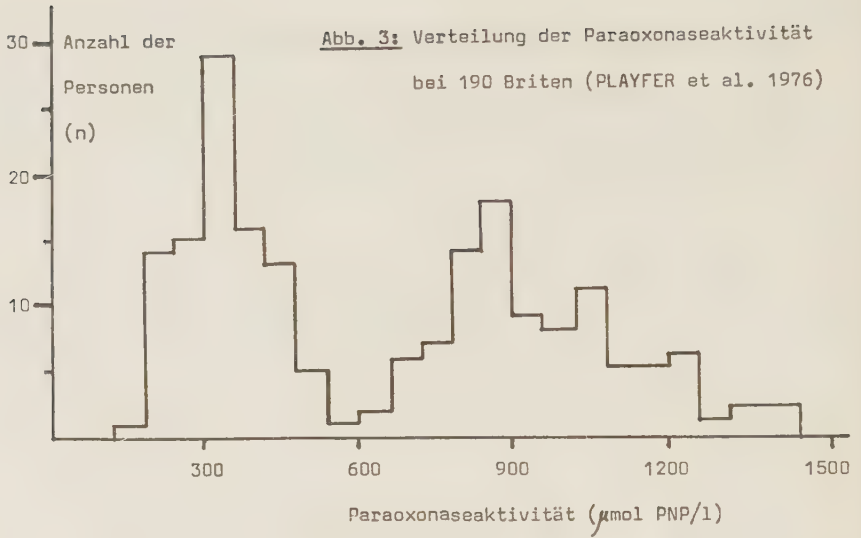
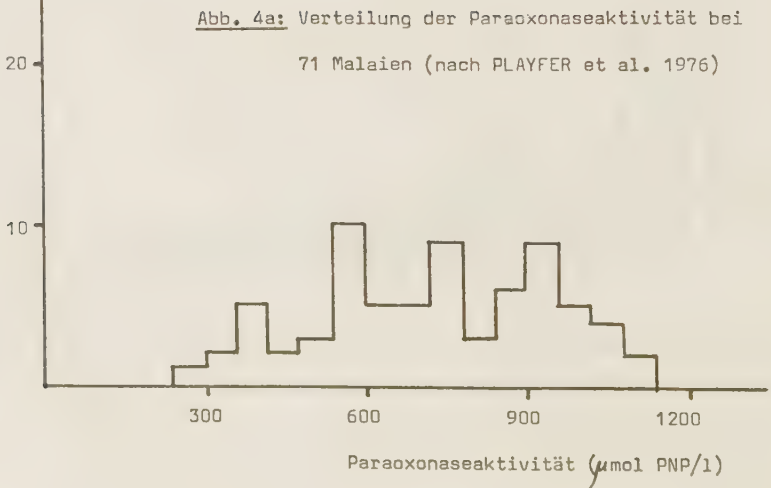
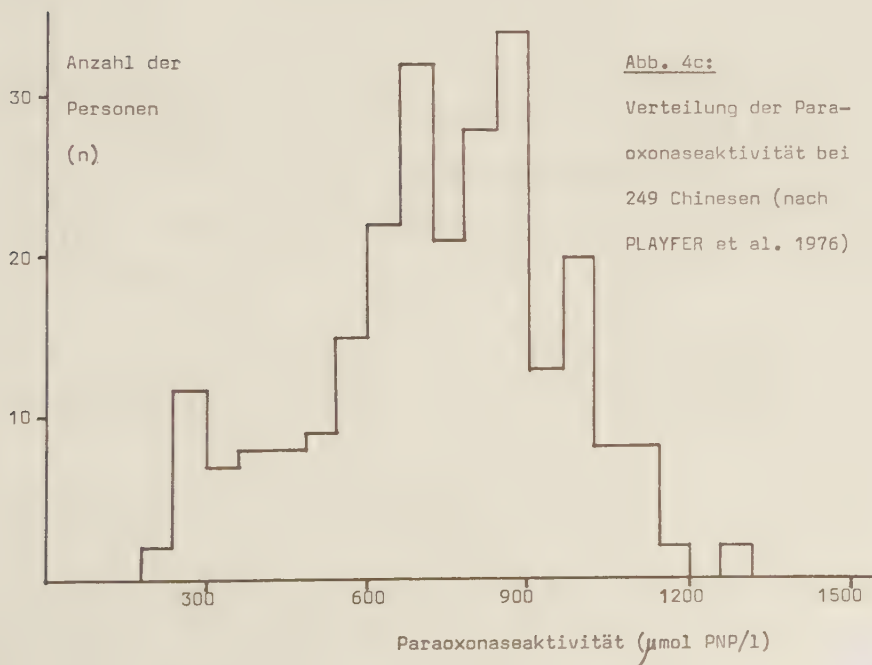
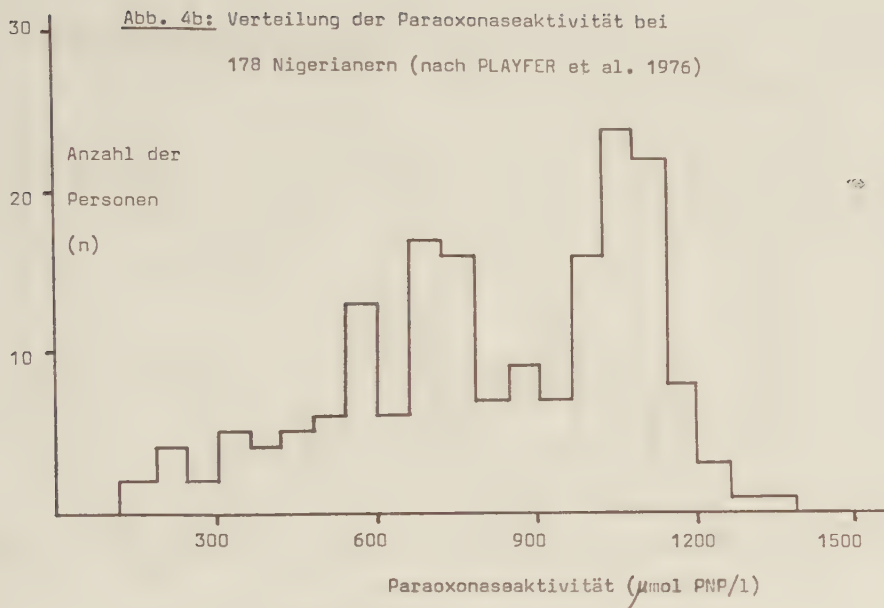


Abb. 2: Verteilung der Paraoxonaseaktivität, gemessen über die Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600, bei 799 Westdeutschen (Anti-ChE-Technik, DUMBACH 1976)



Anzahl der
Personen (n)





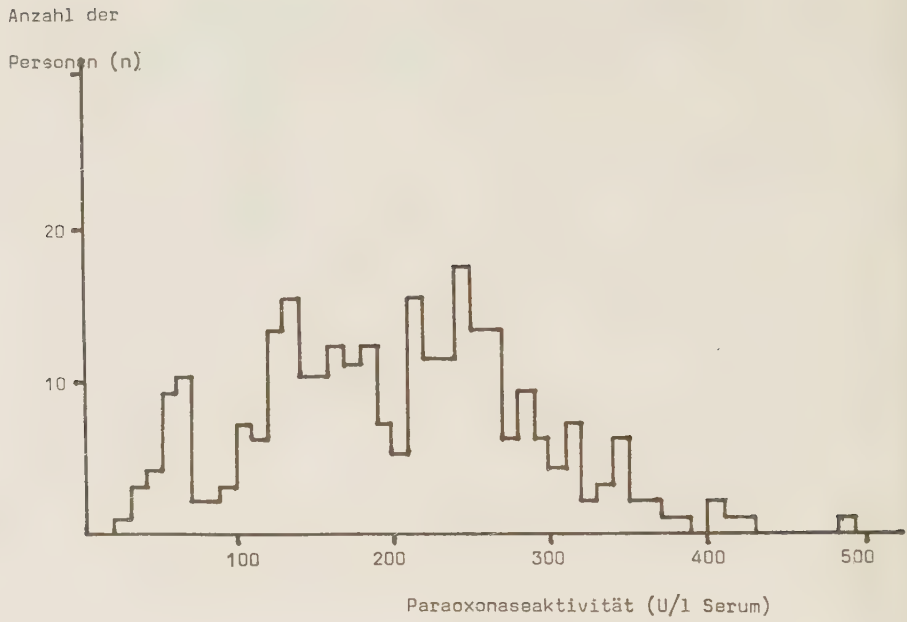


Abb. 5: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 276 gesunden
Japanern (nach OMURO 1980)

2. HEMMUNG DER SPALTUNG VON E 600

ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN (1959) machten die Beobachtung, daß nach Zugabe von EDTA (Äthylendinitrilotetraessigsäure) zur Verhinderung der Blutgerinnung die Arylesterase gehemmt wird, ohne dabei die Cholinesterase zu beeinträchtigen.

Über die Blockierung eines wohl mit der Paraoxonase identischen Enzyms berichteten 1960 MARTON und KALOW, wobei eine EDTA-Konzentration von 5×10^{-5} Mol/l zur vollständigen Inaktivierung ausreichte.

ERDÖS und BOGGS (1961) untersuchten nach Zugabe von EDTA im menschlichen Serum die Restaktivitäten der Arylesterase in den verschiedenen Cohn-Fraktionen: Die Aktivität in Fraktion V war nicht beeinträchtigt, hingegen wurde sie in Fraktion IV-1 völlig blockiert.

Nach Versuchen mit einer Reihe von Inhibitoren der E 600-Spaltung fiel KRISCH (1968) die besonders große Empfindlichkeit der Paraoxonase gegenüber Chelatbildnern, vor allem EDTA, auf. Die Rolle von EDTA als Ca^{++} -Fänger zeigte, daß ein großer Teil des Enzyms in seiner Funktionsfähigkeit von der Anwesenheit von Ca^{++} -Ionen abhängt.

MENZEL (1978) nannte noch weitere Substanzen, die die Paraoxonase inaktivieren, z.B. Jodacetamid, Harnstoff, Na^{+} -Ionen in hoher Konzentration.

HECHTEL (1980) wies nach, daß sich bis zu einer Konzentration von

10^{-5} M Na-EDTA im Meßansatz keine wesentliche Wirkung auf die Aktivität der Serumparaoxonase bemerkbar macht. Ab einer Konzentration von 10^{-4} M EDTA kommt es zu einem steilen Aktivitätsabfall, bei einer Konzentration von 10^{-3} M EDTA tritt ein Restanteil von etwa 20 - 45 U/l auf. Es ergab sich keine Abhängigkeit von der Höhe der ohne EDTA gemessenen Aktivität. Diese Restaktivität entspricht folglich einem Enzym, dessen Funktion auch in Abwesenheit von Ca^{++} -Ionen nicht gehemmt wird.

Weder die Untersuchung von 35 japanischen Probanden (OMURO 1980) noch die einer Gruppe von 162 Vietnamesen (HIERONYMUS 1981) ergab eine Korrelation der Paraoxonaseaktivitäten mit und ohne EDTA-Zusatz. Der Korrelationskoeffizient betrug beim japanischen Kollektiv: $r=+0,0182$, beim vietnamesischen: $r=+0,0209$. Die Histogramme der Restaktivitäten beider Untersuchungen zeigten angenäherte Normalverteilung (vgl. Abbildungen 6 und 7).

Abb. 6: Verteilung der nicht EDTA-hemmbar

Anzahl der
Personen (n) Paraoxonaseaktivität bei 35 Japanern
(nach OMURO)

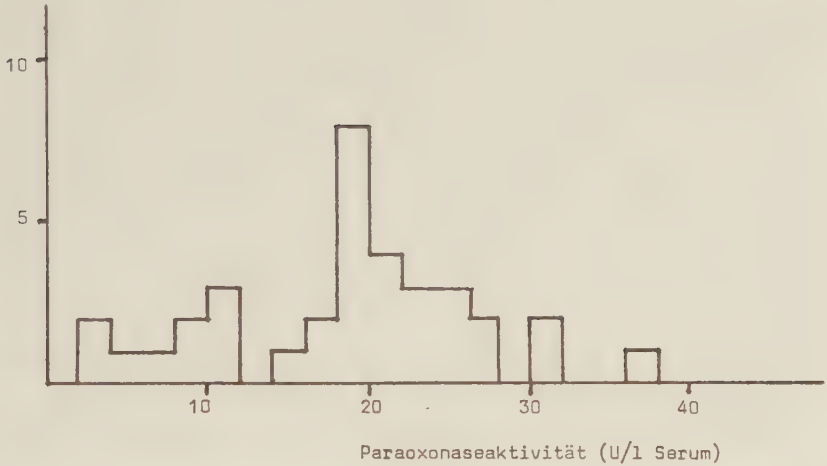
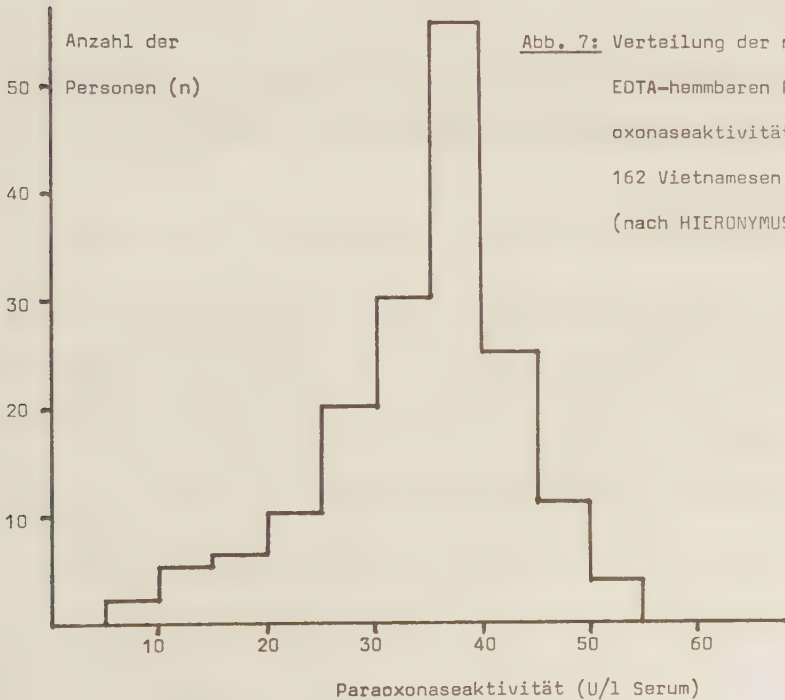


Abb. 7: Verteilung der nicht
EDTA-hemmbar

Paraoxonaseaktivität bei
162 Vietnamesen
(nach HIERONYMUS 1981)



3. PROBLEMSTELLUNG

Die langwährende Isolationszeit der australischen Urbevölkerung ist ein populationsgenetisch äußerst interessanter Sachverhalt. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, an einem Aboriginal-Kollektiv zu prüfen, ob auch für das nicht durch EDTA hemmbare Enzym ein sich von anderen ethnischen Gruppen unterscheidendes Verteilungsmuster vorliegt. Ebenfalls wichtig schien mir ein Vergleich mit asiatischen Bevölkerungen zu sein, da die australischen Ureinwohner aus südostasiatischen Gebieten eingewandert sind. Bisherige Arbeiten (OMURU 1980, HIERONYMUS 1981) ließen jeweils keine getrennten Phänotypen erkennen und wiesen eine Normalverteilung auf. Weiter sollte noch eine eventuelle Abhängigkeit der Restaktivität von der ohne EDTA-Zusatz gemessenen Gesamtaktivität sowie von Alter und Geschlecht überprüft werden.

4. ABGRENZUNG DES UNTERSUCHTEN AUSTRALISCHEN KOLLEKTIVS UND ANTHROPOLOGISCHE EINORDNUNG IN DIE RASSESYSTEMATIK DER MENSCHHEIT

4.1. DER BEGRIFF 'RASSE'

Zwei Kategorien sind besonders wichtig, um die morphologische Vielfalt der heutigen Menschheit darzustellen: *A r t* und *R a s s e*. Die Art (Spezies) wird Übereinstimmend charakterisiert als die Gesamtheit aller fruchtbar untereinander kreuzbaren Individuen. Die Rasse (Subspezies oder Subvarietät) definiert VON EICKSTEDT (1937) als eine Unterabteilung der Art, und zwar

als eine Gruppe von Individuen mit gleichen Merkmalskombinationen.

Dieser, von äußeren Kennzeichen wie Körperbau, Schädelform und Hautfarbe ausgehenden, typologischen Begriffsbestimmung wird heute eine sogenannte populationsgenetische Rassendefinition gegenübergestellt. SCHWIDETZKY (1979) beschreibt dabei Rasse als "... eine genetisch mehr oder weniger isolierte Gruppe von Menschen, die einen gemeinsamen Genbestand aufweisen, der von dem aller anderen Isolate verschieden ist". Hierzu werden Rassenmerkmale mit monofaktoriellem Erbgang herangezogen, wie z.B. Blutgruppen, Blutfaktoren und Serumproteine. Sie erfüllen zudem alle Voraussetzungen, die für eine Rassenklassifikation von Bedeutung sind: sie sind sicher bestimmbar, erblich, umweltstabil und variieren geographisch (SCHWIDETZKY 1979).

Diese Erläuterungen zeigen, daß es eindeutige Gruppeneinteilungen unterhalb des Artniveaus nicht gibt. So bleibt die typologische Methode, trotz zahlreicher neuerer Definitionsversuche, eine wesentliche Grundlage (SCHWIDETZKY 1974).

Weitgehende Übereinstimmung besteht aber bezüglich der Grobeinteilung in die drei sogenannten Großrassen oder Rassenkreise (SCHWIDETZKY 1962), wobei die australide Rasse nur mit Einschränkungen oder überhaupt nicht in dieses System eingeordnet werden kann. Nach GLOWATZKI (1976) unterscheidet man:

1) Europide:

Gemeinsame Merkmale sind ein reliefreiches Gesicht, schlichtes bis

lockiges Kopfhaar, eine hohe, schmale Nase und eine helle Körperpigmentation.

2) Mongolide:

Sie besitzen ein flaches Mittelgesicht mit niedriger Nasenwurzel, deutlich vorstehende Wangenbeine, eine flach liegende Lidspalte, eine Nasenlidfalte ('Mongolenfalte'), dickes, straffes, schwarzes Haar und eine gelbliche Tönung der Haut.

3) Negride:

Sie zeigen als gemeinsame Merkmale eine sehr dunkle Haut, krauses Kopfhaar, eine breite Nase, Prognathie und wulstige Lippen.

4.2. DIE AUSTRALIDE RASSE

Von den äußeren, morphologischen Kriterien her läßt sich das untersuchte Aboriginalkollektiv am ehesten in die Gruppe der Negriden einordnen. Nach HERRMANN (1967) verstehen aber einige Forscher die Australiden als eigenständige Rasse oder als Rassenmischung.

Sicher ist, daß die Australiden durch ihre Primitivmerkmale an die Hominiden erinnern; vor allem Gesicht und Schädelform gibt den Aborigines häufig das Aussehen eines Neandertalers (ABBIE 1969). Dies zeigt sich besonders deutlich bei den Frauen, weil hier nicht, wie bei den Männern, das Gesicht von dem starken Bartwuchs verdeckt wird. Oft wirken die männlichen Ureinwohner durch den Bart europäisch, so daß KLAATSCH (1907) den Aboriginalkopf

gleichsam als "... eine merkwürdige Kombination von Europäerähnlichkeit mit Anthropoidenannäherung" charakterisiert hat.

Der sehr dicke Schädel der Australiden ist schmal, hoch und lang. Im Gesicht imponieren eine breite Nase und hervorstehende Augenbrauen; das meist lockige bis wellige Haar ist von dunkler Farbe (vgl. Abbildung 8b), Kahlköpfigkeit tritt nicht auf. Die Männer besitzen neben dem schon erwähnten starken Bartwuchs durchweg auch eine reiche Terminalbehaarung. Die Hautfarbe ist schokoladenbraun, die Neugeborenen haben eine hellere, mehr rötliche Pigmentation (HERRMANN 1967).

Die meisten Aborigines haben eine hagere, magere Gestalt. Die Körperhöhe der Männer beträgt durchschnittlich 1,69 m, die der Frauen 1,55 m. Die Muskulatur ist allgemein wenig entwickelt. Die australischen Ureinwohner haben gewöhnlich hochstehende, schmale Schultern, einen schlanken Brustkorb, ein - auch bei den Frauen - schmales Becken, lange und dünne Extremitäten; sie sind insgesamt also nach einem schmalen, langen Muster gebaut (HERRMANN 1967; vgl. Abbildung 8a). Der Hals ist vergleichsweise kürzer als bei Europäern und hebt damit die hochschultrige Erscheinung noch zusätzlich hervor (ABBIE 1969).

Sehr häufig beobachtet man bei den Aborigines eine merkwürdige Gangart. Durch die konvex nach außen gebogenen Schienbeinknochen tritt eine leichte Verschiebung des Körpergewichts auf, die diese Auffälligkeit im Gang bedingt. Die sogenannten 'Bumerangbeine' gibt es nur bei den Australiden, werden aber trotzdem von manchen Anthropologen nur als Anomalie, nicht als Rassenmerkmal eingeschätzt (HERRMANN 1967).



Abb. 8a:

Eingeborener von
Nord-Queensland
(HERRMANN 1967)



Abb. 8b:

Aboriginaljunge aus
Nordwestaustralien
(HERRMANN 1967)

4.3. FRÜHGESCHICHTE UND BESIEDLUNG

Die Besiedlung des Stillen Ozeans kann nur mittelbar aus anthropologischen, sprachlichen und kulturellen Untersuchungsergebnissen erschlossen werden. Gewiß scheint nur, daß die Einwanderung

- 1.) von Asien ausging
- 2.) in verschiedenen Wellen verlaufen ist und
- 3.) Australien und Tasmanien relativ am frühesten besiedelt worden sind (HERRMANN 1967).

Bei der Besiedlung Australiens, Tasmaniens und Melanesiens ist eine Einwanderung über Landbrücken zu vermuten, weil die Bewohner dieses Teiles der Inselwelt keine Seefahrer wie die Polynesier sind (HERRMANN 1967). Noch in jüngster geologischer Zeit gab es solche Landbrücken von Südasien bis hin nach Australien, und noch im frühen Diluvium, dem ersten Abschnitt des Quartärs, war Australien mit Neuguinea verbunden. Vermutlich haben die ersten Bewohner Australiens ihren Ursprung auf dem südostasiatischen Kontinent. Sie überquerten die Wasserstraße von Wallacea - eines Gebietes aus Inseln und Meerengen - und kamen, teils zu Fuß, teils mit einfachen, aber seetüchtigen Flößen und Ruderbooten, vor über 40.000 Jahren zunächst nach Neuguinea und dann weiter nach Australien (vgl. Abbildung 9).

Es ist anzunehmen, daß sich diese Wanderungsbewegung während einer Eiszeit mit niedrigem Seewasserspiegel abspielte, bei dem wahrscheinlich um ein Drittel mehr Land vorhanden war als jetzt. Aber auch zu der Zeit war wohl das Meer an der engsten Stelle zwischen diesen Inseln über 80 km breit.



Abb. 9: Vermutete Wanderungsrouten nach Australien: Wanderungswege von Südostasien nach Neu-Guinea und Australien (NUMELIN 1968)

Tasmanien wurde dann vor 10.000 bis 12.000 Jahren mit steigendem Meerespiegel vom australischen Kontinent abgetrennt.

In den letzten 10 Jahren erst haben archäologische Funde den Beweis dafür erbracht, daß der 'Homo sapiens' sich in Australien vor über 40.000 Jahren ansiedelte. Damit wurden Thesen widerlegt, die von einer Besiedlung vor etwa 15.000 bis 20.000 Jahren ausgingen (MICHA 1965, SHEILS 1963).

Das Alter des Skeletts einer verbrannten Frau, das man bei Lake Mungo im Westen von Neusüdwaales fand, wurde anhand des Kohlezustandes auf 26.000 Jahre angesetzt. Danach entdeckte man bei Ausgrabungen Steinwerkzeuge, die darauf hindeuten, daß eine menschliche Besiedlung bereits 10.000 oder noch mehr Jahre zuvor bestanden haben muß. Das verbrannte Skelett, das als 'Mungo 1' bezeichnet wird, ist der älteste Beweis für Totenverbrennungen. Auf einen möglichen Zusammenhang mit der Urbevölkerung in der ostasiatischen Inselregion weisen Funde menschlicher Schädelreste bei Niah in Sarawak und Tabon in Palwan hin.

4.4. AKTUELLE SITUATION

Als die Europäer vor rund 200 Jahren damit begannen, den australischen Kontinent zu besiedeln, lebten ungefähr 300.000 Aborigines über den ganzen Erdteil verstreut. Sie waren unterteilt in etwa 300 Stämme mit 200 deutlich unterschiedlichen Sprachen. Heute gibt es ca. 160.000 australische Ureinwohner, das sind nur etwas mehr als 1 % der Gesamtbevölkerung des Landes. Die Aborigines verteilen sich nach der letzten amtlichen Volkszählung von 1976 folgendermaßen auf die einzelnen Regionen (AUSTRALIEN: DIE UREINWOHNER, 1980):

Neusüdwaales	40.450	Westaustralien	26.126
Victoria	14.760	Tasmanien	2.942
Queensland	41.345	Bundesbezirk Canberra	827
Südaustralien	10.714	Nordterritorium	23.751

Obwohl die einzelnen Stämme sehr lange isoliert waren und völlig unterschiedliche ökologische Gebiete bewohnten, zeigt die australide Rasse eine verblüffende Homogenität – ein wohl einmaliges Phänomen auf der Welt (ABBIE 1969).

Diese Übereinstimmung verdeutlichte am besten eine Untersuchung der Blutgruppensysteme ABO, MNS und Rh. Es zeigten sich bis auf kleinste Differenzen in ganz Australien die gleichen Werte. Nachstehend ist die prozentuale Verteilung der Blutgruppen aus einer Arbeit über Zentralaustralien aufgeführt, da auch die vorliegende Untersuchung diese Region umfaßte:

A ₁	22 – 38 %	O	62 – 78 %
B	0 %	N	62 – 87 %
R ₁ (CDe)	54 – 63 %	R ₂	30 – 39 %
R ₂ (CDE)	0 – 8 %	R ₀	0 – 12 %

S-Antigen: Bei Vollblut-Aborigines nicht vorhanden

(BALAKRISHNAN 1975)

Nimmt man einen Vergleich mit der Verteilung bei der asiatischen und indonesischen Rasse vor, so lassen sich folgende Aussagen treffen (BOYD 1956):

Indonesische Rasse: Viel A₁ und B, kein A₂, S vorhanden, 4 Rh-Typen: CDe (R₁), cDe (R₂), cDe (R₀) und CDE (R₂) mit starkem Überwiegen von R₁.

Asiatische Rasse: Viel A₁ und B, wenig oder gar kein A₂, sehr wenig cde (r), S relativ selten.

Auffallend ist also vor allem die starke Diskrepanz hinsichtlich der Häufigkeit des B-Allels.

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

5.1. BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS

Das untersuchte Kollektiv umfaßt 123 Probanden, von denen 65 Frauen und 58 Männer waren. Die Altersstruktur des Kollektivs einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht findet sich in Abbildung 10.

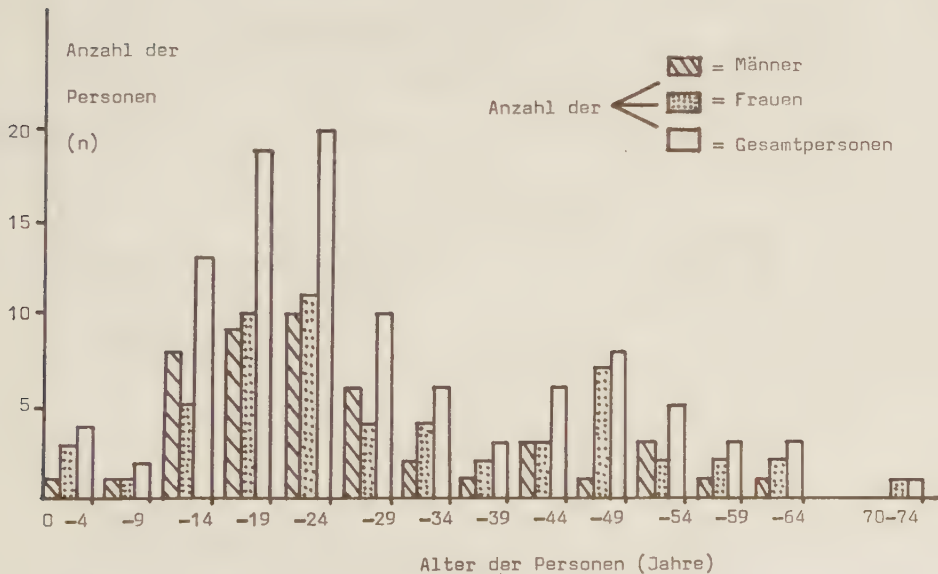


Abb. 10: Histogramm zur Altersstruktur des untersuchten Kollektivs, einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht

Für die Blutentnahme wurden nur Vollblut-Aborigines aus verschiedenen Reservaten in der Umgebung von Alice Springs ausgewählt (vgl. Abbildung 11).



Abb. 11: Übersichtskarte Australiens mit Bezeichnung des Gebietes, aus dem die untersuchten Serumproben stammen (gestrichelte Linie)

Die untersuchten Personen waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme augenscheinlich gesund und nicht schwanger. Für die Versuche wurde Blut von nicht verwandten Einzelpersonen verwendet. Hervorzuheben bleibt noch, daß die untersuchte Bevölkerungsgruppe einen hohen Durchseuchungsgrad an Syphilis aufwies. Eine diesen Sachverhalt aufgreifende Forschungsarbeit ist zur Zeit noch nicht beendet, so daß präzise Zahlen erst abgewartet werden müssen.

5.2. GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DER BLUTPROBEN

Die Blutproben stammen von Personen aus dem oben bezeichneten Gebiet in Zentralaustralien. Dabei wurde eine Armvene punktiert und Blut daraus entnommen, das Serum nach Eintritt der Gerinnung abzentrifugiert und anschließend tiefgefroren. In diesem Zustand wurden die Proben nach Deutschland gebracht und hier erst am Tage der Messung wieder aufgetaut. OMURO (1980) konnte bei diesem Vorgehen keinen Aktivitätsverlust beobachten.

5.3. METHODIK

Die Paraoxonaseaktivität wurde nach einem photometrischen Verfahren von KRISCH (1968) gemessen, wobei das aus Paraoxon als Substrat freigesetzte p-Nitrophenol in einem kinetischen Test bestimmt wird.

5.3.1. HERSTELLUNG DER REAGENZIEN

Die Reagenzien wurden folgendermaßen hergestellt:

1) Glycin-NaOH-Puffer:

2,945 g NaCl und 3,784 g Glycin in Aqua dest. lösen und auf 850 bis 900 ml auffüllen. Anschließend mit 0,1 n NaOH auf pH 11,2 einstellen (bei $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$) und auf 1,0 l auffüllen.

2) Trispuffer pH 8:

12,11 g Tris (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) in etwa 900 ml Aqua dest. auflösen und mit 0,1 n HCl auf pH 8,0 einstellen; anschließend mit Aqua dest. auf 1,0 l auffüllen.

3) E 600-Stammlösung:

0,13 ml E 600 mit Trispuffer auf 50 ml auffüllen und 10 - 15 min im Ultraschallbad lösen.

4) E 600-Gebrauchslösung:

E 600-Stammlösung im Verhältnis 1 : 4 mit dest. Wasser verdünnen und 10 min im Ultraschallbad lassen.

5) EDTA-Glycin-Puffer:

Man verfährt wie bei der Bereitung des Glycin-NaOH-Puffers, wiegt aber neben Kochsalz und Glycin auch noch 292 mg Äthylendinitrilotetraessigsäure (EDTA) ein.

6) Serumverdünnung:

Serum im Verhältnis 1 : 4 mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnen.

7) Ansatz:

In ein Reagenzglas werden pipettiert:

1,650 ml Glycin-NaOH-Puffer

0,250 ml Serumverdünnung

0,500 ml E 600-Gebrauchslösung

Die einzelnen Lösungen werden vorher im Wasserbad auf 25°C erwärmt.

Nach dem Zusammengeben wird der Ansatz mit einem Reagenzglasrüttler gemischt.

5.3.2. MESSUNG

Die Extinktion wird bei 405 nm 30 sec und 3 min nach dem Start der Reaktion am Photometer abgelesen. Die Extinktionsdifferenz zwischen den beiden Werten kommt zur Auswertung, wobei noch der Leerwert (mit 0,250 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung statt 0,250 ml Serumverdünnung bei sonst unveränderten Reaktionsbedingungen) abgezogen werden muß.

5.3.3. BERECHNUNG

Die Extinktionsdifferenz $E = E_{180} - E_{30}$ wird unter Zugrundelegung des molaren Extinktionskoeffizienten von p-Nitrophenol (in Glycinpuffer bei pH 11,2 und 405 nm: $18,05 \times 10^6 \text{ cm}^2 \text{Mol}^{-1}$) wird in nMol umgerechnet (10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml haben demnach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805). Berücksichtigt man noch die Serumverdünnung (Umrechnung auf 1 ml Serum durch Multiplikation mit 20), die Meßzeit (Umrechnung auf 1 min durch Division durch 2,5) und das Ansatzvolumen (= 2,4 ml; Multiplikation mit 2,4), so errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \frac{\Delta E \cdot 10 \cdot 2,4 \cdot 20}{0,1805 \cdot 2,5} \text{ U/l Serum} \\ &= \Delta E \cdot 1063 \text{ U/l Serum} \end{aligned}$$

5.3.4. MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT UNTER ZUSATZ VON EDTA

Die Messung erfolgte wie in 5.3.2. beschrieben, jedoch mit dem Unterschied,

daß im Ansatz anstelle der 1,650 ml Glycin-NaOH-Puffer die gleiche Menge EDTA-Glycin-Puffer zugegeben wurde. Auch bei der Messung mit EDTA (10^{-3} M) wurde die Leerwertdifferenz von der Extinktionsdifferenz abgezogen. Die Paraoxonaseaktivität aller 123 Serumproben wurde sowohl mit als auch ohne EDTA-Zugabe gemessen.

5.3.5. ERGEBNISSE

Die Paraoxonaseaktivität mit und ohne EDTA-Zusatz sowie Alter und Geschlecht der 123 Aborigines sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Alter (fehlt bei 19 Probanden, nur die Angabe 'Erwachsen'), Geschlecht (m = männlich, f = weiblich) und Serumpara-oxonaseaktivität mit und ohne EDTA-Zusatz bei 123 Aborigines

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/l Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/l Serum)
1	15	f	325,2	24,7
2	14	m	212,6	34,5
3	19	m	150,9	47,8
4	18	f	224,8	44,1
5		m	245,0	15,9
6	18	f	116,9	43,5
7	32	f	141,9	31,3

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/l Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/l Serum)
8	24	f	257,2	54,7
9	46	f	255,1	41,9
10	59	f	220,7	24,4
11	25	m	300,8	23,3
12		f	218,9	27,6
13	24	m	329,5	34,0
14	13	f	196,1	28,1
15	16	m	146,1	63,2
16	50	f	165,8	12,7
17	20	m	125,4	53,1
18	31	f	203,0	45,7
19	34	f	194,5	36,1
20		m	181,7	12,7
21	24	m	78,6	57,9
22	24	f	131,2	28,7
23	42	f	305,6	43,0
24	44	m	259,9	52,6
25	45	f	245,0	53,1
26	44	m	243,0	52,0
27	46	m	163,7	24,9
28	24	f	132,3	32,4
29	20	f	198,7	27,6
30	23	m	171,6	46,7

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/1 Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/1 Serum)

31	46	f	200,3	38,8
32		m	184,4	50,4
33	49	f	221,1	45,7
34		m	89,2	9,5
35	36	m	107,3	27,6
36	14	m	141,3	30,8
37	29	f	200,9	40,3
38		f	392,2	27,6
39	30	m	366,2	43,0
40	47	f	307,2	26,5
41	22	f	135,0	44,1
42	23	f	318,9	30,2
43	27	f	120,6	43,0
44	27	f	229,0	45,7
45		f	346,5	8,5
46		f	290,7	38,2
47	47	f	257,2	15,4
48	44	f	280,1	49,4
49	18	m	281,1	38,2
50	72	f	226,4	24,4
51	19	m	246,0	51,5
52	41	f	124,9	25,5
53	23	f	359,3	38,2

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/l Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/l Serum)
54	19	f	137,6	40,3
55	19	f	286,4	34,0
56	21	f	123,3	28,7
57		m	148,2	37,7
58	51	m	150,4	19,1
59	21	m	245,0	55,2
60	34	m	243,9	40,9
61	50	m	239,1	25,5
62	60	f	250,3	14,8
63	15	f	93,0	35,0
64	24	m	137,6	4,2
65	17	f	124,9	43,0
66	12	m	199,3	47,8
67	4	f	187,0	9,5
68	14	f	205,6	38,2
69	14	f	261,0	38,8
70	14	m	274,2	34,0
71	13	f	290,7	26,0
72	14	m	224,2	30,3
73	14	m	353,2	41,9
74	14	m	164,7	23,3
75		m	164,2	12,7
76	26	m	121,1	30,8

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/l Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/l Serum)
77	28	m	246,6	43,5
78		m	188,1	37,7
79	18	m	164,7	42,5
80	41	m	232,8	41,4
81	15	m	341,7	53,6
82	39	f	113,7	21,2
83	55	f	130,7	32,9
84	1	m	223,2	36,6
85	21	m	146,1	22,8
86	27	m	153,0	27,1
87	18	m	248,7	22,8
88	1	f	125,4	22,3
89	52	m	148,8	18,6
90	50	f	14,3	9,0
91	24	f	177,5	38,8
92	7	f	166,3	7,4
93	33	f	186,0	34,0
94		m	161,5	37,2
95	19	f	360,8	33,4
96	59	m	301,3	32,4
97	62	m	178,5	30,8
98	25	m	319,4	45,7
99	49	f	208,3	30,2

Nummer	Alter	Geschlecht	Aktivität	Restaktivität
			(U/l Serum)	nach EDTA-Zusatz (U/l Serum)
100	9	m	167,9	22,3
101	38	f	341,7	50,4
102	10	m	189,2	46,7
103	1	f	141,3	25,5
104		f	164,2	30,2
105	27	f	45,7	24,4
106	20	f	72,8	13,8
107		m	238,1	13,2
108	15	m	224,2	24,9
109	60	f	164,2	9,0
110	17	f	46,7	7,4
111		f	205,1	14,3
112	25	m	317,8	28,7
113		m	132,8	26,5
114	20	m	265,7	28,7
115	18	f	330,5	35,6
116		m	157,8	0,0
117	20	f	124,3	23,9
118	13	f	307,7	34,5
119	17	m	163,1	9,5
120	24	m	293,9	30,8
121		f	247,6	31,8
122		f	79,2	5,3
123	20	m	191,3	36,6

6. AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

6.1. DARSTELLUNG DER GESAMTAKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE

Die ohne EDTA-Zusatz gemessenen Aktivitäten der menschlichen Serumparaoxonase aller 123 Probanden gibt Abbildung 12 wieder. Es zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe: + 0,1962) mit einem starken mittleren Aktivitätsbereich zwischen 120 und 300 U/l und jeweils einem kleinen Bereich niedriger und hoher Aktivitäten. Der Mittelwert liegt bei 206 U/l.

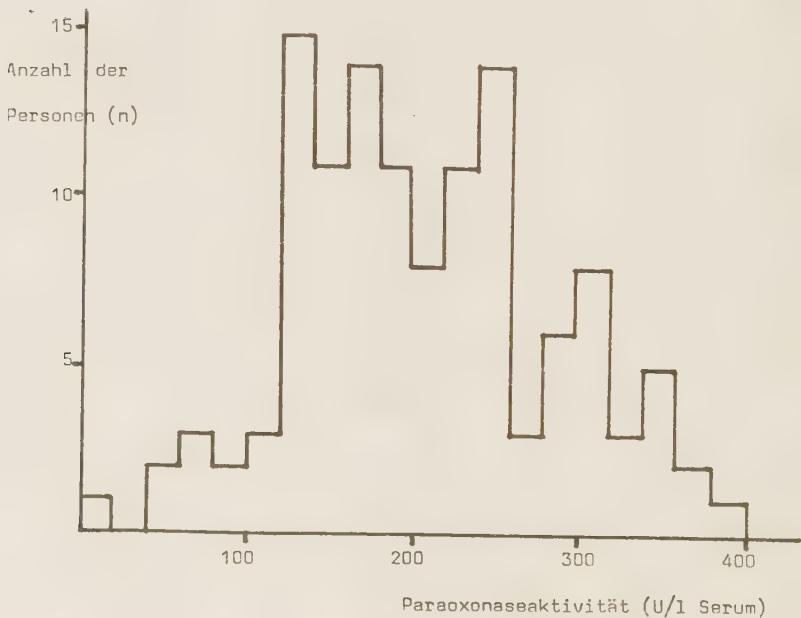


Abb. 12: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 123 Australiden

6.2. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT DER PARAOXONASE NACH HEMMUNG MIT EDTA

Die mit EDTA-Zusatz gemessenen Restaktivitäten liefern ein leicht linksschiefes Histogramm (Schiefe: $-0,1152$) bei angenäherter Normalverteilung mit einem Gipfel bei $30 - 35$ U/l und einem zweiten, kleineren bei $5 - 10$ U/l. Der Mittelwert beträgt 32 U/l.

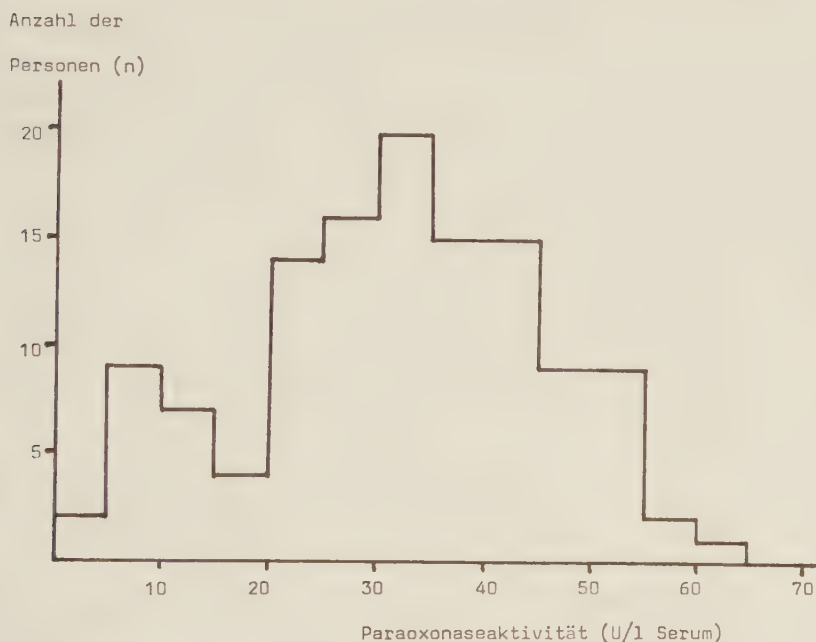


Abb. 13: Verteilung der nicht EDTA-hemmbarcn Paraoxonaseaktivität
bei 123 Aboriginals

6.3. ÜBERPRÜFUNG DER ABHÄNGIGKEIT DER RESTAKTIVITÄT VOM GESCHLECHT

6.3.1. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT BEI DEN MÄNNLICHEN PROBANDEN

Es liegt eine leicht linksschiefe (Schiefe: $-0,0424$), angenäherte Normalverteilung vor. Der Gipfel befindet sich bei 30 - 35 U/l, der Mittelwert beträgt 34 U/l.

Anzahl der
Personen (n)

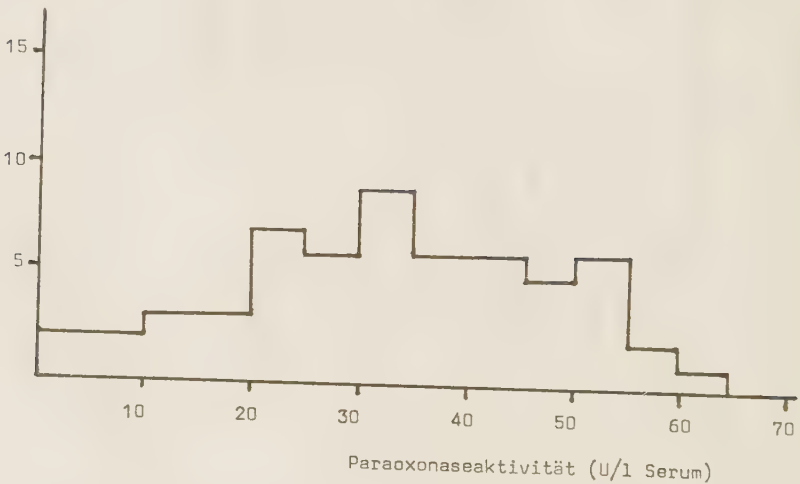


Abb. 14: Verteilung der nicht EDTA-hemmaren Paraoxonaseaktivität bei 58 männlichen Aborigines

6.3.2. DARSTELLUNG DER RESTAKTIVITÄT BEI DEN WEIBLICHEN PROBANDEN

Es zeigt sich ebenfalls eine linksschiefe (Schiefe: $-0,3028$), angenäherte Normalverteilung mit einem Gipfel bei $30 - 35$ U/l und einem zweiten, kleineren bei $5 - 10$ U/l. Der Mittelwert liegt bei 30 U/l.

Anzahl der
Personen (n)

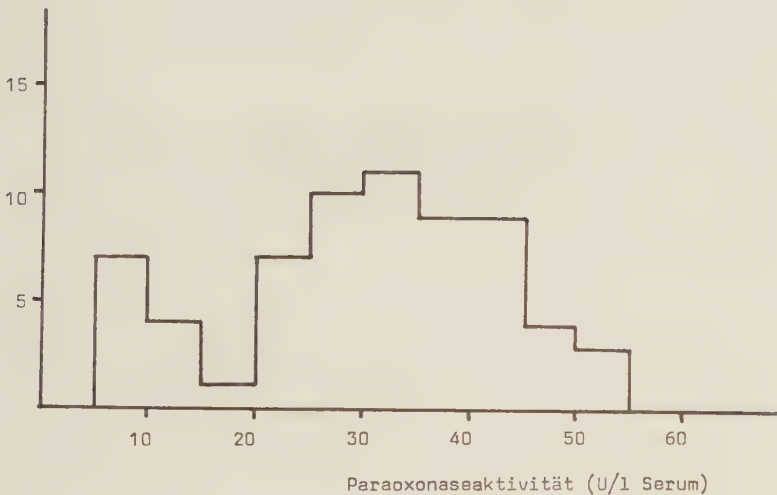


Abb. 15: Verteilung der nicht EDTA-hemmbar en Paraoxonaseaktivität bei 65 weiblichen Aborigines

6.3.3. U-TEST (MANN-WHITNEY-WILCOXON-TEST)

Es wird vermutet, daß die Verteilungsfunktionen F_1 (Männer) und F_2 (Frauen) der Restaktivität in den Grundgesamtheiten des in Männern und Frauen aufgeteilten Kollektivs nicht identisch sind.

Zur Überprüfung dieser These wird der U-Test (MANN-WHITNEY-WILCOXON-Test) durchgeführt.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

$$H_0: F_1 = F_2 \quad (\text{Nullhypothese})$$

$$H_1: F_1 \neq F_2$$

Die korrigierte Testgröße (approximierte Normalverteilung) beträgt 1,02362, das ist kleiner als 1,96 (= kritischer Wert der Standardnormalverteilung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$).

Das bedeutet: Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden, folglich kann die Annahme, daß die Verteilungsfunktionen F_1 und F_2 nicht aus derselben Grundgesamtheit stammen, nicht bestätigt werden. Es besteht kein Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Variablen 'Restaktivität'.

Eine Abhängigkeit der Restaktivität vom Geschlecht kann somit nicht nachgewiesen werden.

6.4. ÜBERPRÜFUNG DER ABHÄNGIGKEIT DER RESTAKTIVITÄT VOM ALTER

Das SCATTER-Diagramm der beiden Variablen (vgl. Abb. 16) bietet keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Restaktivität und dem Alter der Probanden. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = -0,1042$ und ist damit nicht signifikant von Null verschieden.

Auch die Diagramme der Abhängigkeit der Restaktivität vom Alter nach Männer und Frauen spezifiziert deuten nicht auf einen Zusammenhang hin, so daß nur die Korrelationskoeffizienten angegeben werden: Bei den Männern: $r = -0,1461$; bei den Frauen: $r = -0,0399$; beide sind nicht signifikant von Null verschieden.

6.5. ÜBERPRÜFUNG EINER ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN DEN VARIABLEN GESAMT-AKTIVITÄT UND NICHT EDTA-HEMMBARE RESTAKTIVITÄT

Das SCATTER-Diagramm (vgl. Abb. 17) läßt keine Korrelation zwischen Gesamtaktivität und Restaktivität erkennen. Der Korrelationskoeffizient liegt bei $r = +0,2513$ und ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 1\%$ signifikant von Null verschieden. Auch eine Aufteilung nach dem Geschlecht zeigt keinen Zusammenhang zwischen Gesamt- und Restaktivität. Deshalb werden nur die Zahlenwerte der Korrelationskoeffizienten angeführt: Bei den Männern: $r = +0,1956$; bei den Frauen: $r = +0,2967$, wobei der erste Wert nicht signifikant, der zweite mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ signifikant von Null verschieden ist.

Alter der
Personen
(Jahre)

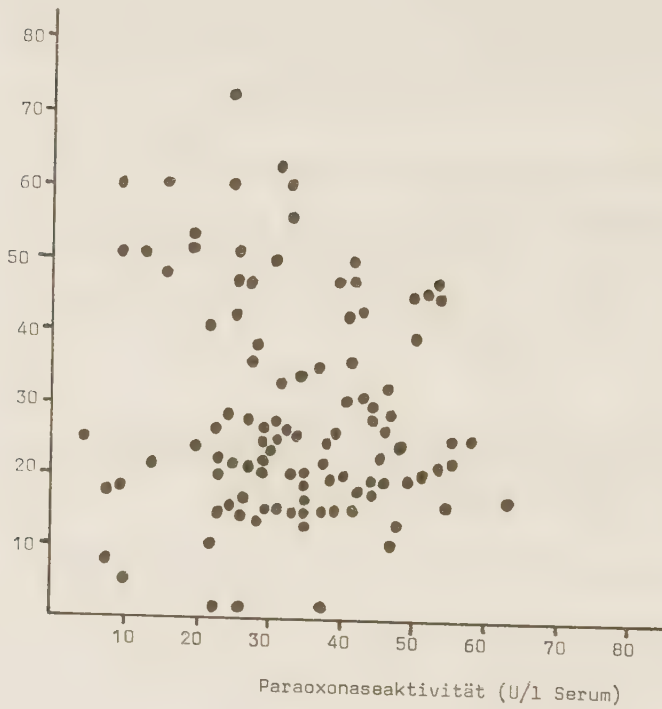


Abb. 16: Korrelation der nicht EDTA-hemmbarcn Paraoxonaseaktivität
mit dem Alter der Probanden

Nicht EDTA-hemmbar

Paraoxonase-Restaktivität

(U/l Serum)

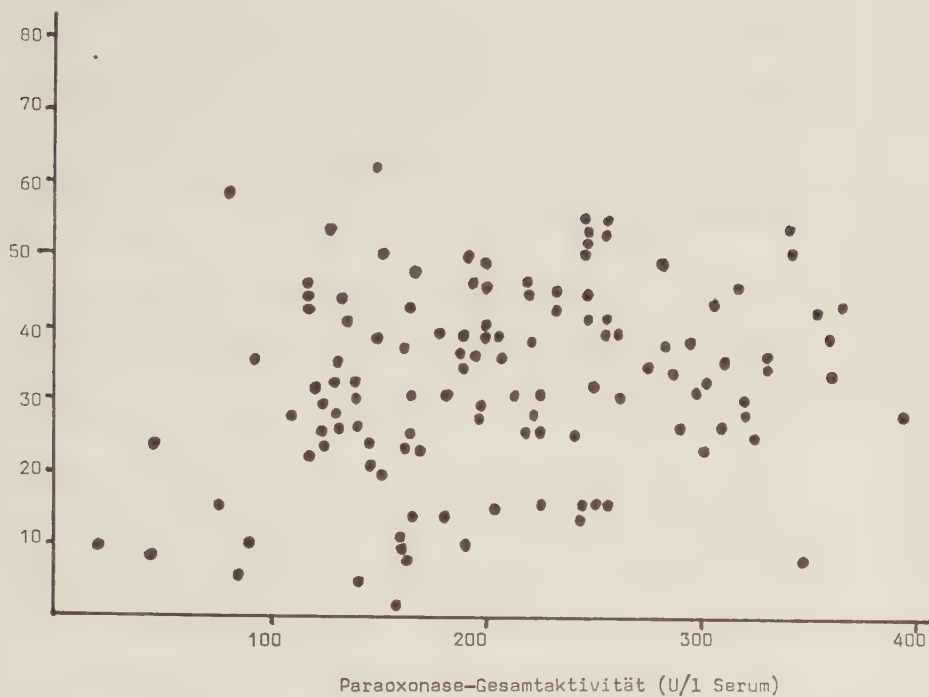


Abb. 17: Korrelation zwischen der Paraoxonase-Gesamtaktivität und
der nicht EDTA-hemmbar

7. DISKUSSION

Schon 1961 gelang ERDÖS UND BOGGS der Nachweis, daß mehrere Anteile der menschlichen Serumparaoxonase unterschieden werden müssen. Der größte Teil des Enzyms ist in seiner Funktionsfähigkeit von der Anwesenheit von Ca^{++} -Ionen abhängig und kann somit durch den Chelatbildner EDTA inaktiviert werden. Ein kleiner Teil dagegen, die sogenannte Restaktivität, bleibt bei EDTA-Zugabe stabil und kann die Paraoxonhydrolyse durchführen.

KRISCH wies 1968 auf verschiedene Inhibitoren der Enzymreaktion der Paraoxonase hin, wobei die Aktivität mit 10^{-3} M EDTA auf 45 % des Ausgangswertes abfiel.

HECHTEL (1980) konnte an je 5 westdeutschen Personen aller drei Aktivitätstypen darstellen, daß mit einer EDTA-Konzentration von 10^{-4} M ein steiler Abfall der Serumparaoxonaseaktivität auf Werte zwischen 23 und 48 U/l erfolgt. Einen Zusammenhang zwischen den 3 Aktivitätsgruppen und der Restaktivität war nicht zu konstatieren.

Auch OMURO (1980) gelangte bei seiner Studie an 35 japanischen Probanden mit niedriger, mittlerer und hoher Aktivität zu dem Ergebnis, daß keine Korrelation zwischen der Restaktivität und der Gesamtaktivität besteht ($r = 0,0182$). Die Darstellung im Histogramm lieferte eine angenäherte Normalverteilung.

Zu demselben Resultat kam HIERONYMUS (1981) bei einer Versuchsreihe mit 162 Vietnamesen: Keine Korrelation ($r = 0,0209$) zwischen der Ausgangsaktivität und der nicht durch EDTA hemmbaren Aktivität.

In der vorliegenden Arbeit lagen die gemessenen Restaktivitäten zwischen 0,0 und 63,2 U/l mit einem Mittelwert von 32,1 U/l. Das Histogramm zeigt eine angenäherte Normalverteilung mit einem Gipfel zwischen 30 und 35 U/l. Auffallend ist nur ein Einschnitt in der Aktivitätsverteilung zwischen 15 und 20 U/l, die an einen zweiten, etwas kleineren Gipfel bei ungefähr 5 bis 10 U/l und damit an eine bimodale Verteilung denken lassen. Vergleicht man die getrennten Darstellungen der Restaktivitätsverteilung bei Männern und Frauen, gelangt man zu folgendem Schluß: Beide Histogramme liefern eine angenäherte Normalverteilung mit einem Gipfel zwischen 30 und 35 U/l wie bei dem Bild des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert bei den weiblichen Probanden liegt mit 30 U/l etwas niedriger als der bei den männlichen (34 U/l). Bei den Frauen tritt, im Gegensatz zu den Männern, in der Gruppe zwischen 15 und 20 U/l ein Einschnitt in der Kurve auf.

Visuell scheint also das Verteilungsmuster der Restaktivität beim Gesamtkollektiv und bei den weiblichen Personen polymorph (offenbar bimodal) zu sein, mit einem zweiten Gipfel zwischen 5 und 10 U/l. Es könnte somit sein, daß die Verteilungen von Frauen und Männern nicht der gleichen Grundgesamtheit angehören, was u.U. einen Hinweis auf einen gonosomalen Erbgang des Enzyms oder der Enzyme, die die Restaktivität bedingen, geben würde.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde der sogenannte U-Test (MANN-WHITNEY-WILCOXON-TEST) durchgeführt. Dabei zeigt sich jedoch (korrigierte Testgröße: 1,02363, das ist kleiner als 1,96 = kritischer Wert der Standardnormalverteilung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$), daß kein Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich der Variablen 'Restaktivität' vorhanden ist; beide Verteilungen sind offensichtlich der gleichen Grundgesamtheit zuzuordnen. Man muß also wohl davon ausgehen, daß der Einschnitt bei der Verteilungskurve der Frauen zufällig (wegen der immer noch relativ geringen Zahl der Probanden sehr wohl möglich) auftritt und dann auch bei der Darstellung der Restaktivität des Gesamtkollektivs als kleiner Einschnitt imponiert.

Da diese beiden Bilder ebenso wie das Histogramm der Restaktivität der männlichen Probanden ansonsten ein sehr ähnliches Verteilungsmuster mit einem Gipfel zwischen 30 und 35 U/l aufweisen, hat man offenbar auch bei dem für die Restaktivität verantwortlichen Enzym, wie bei den meisten anderen Fermenten ebenfalls, nicht von einem bimodalen Aktivitätsmuster, sondern von einer angenäherten Normalverteilung auszugehen. Dieses Ergebnis bestätigen frühere Untersuchungen japanischer (OMURO 1980) und vietnamesischer (HIERONYMUS 1981) Personen.

Die Überprüfung der Abhängigkeit der Restaktivität vom Alter der Versuchspersonen zeigt, daß kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen gefunden werden kann ($r = -0,1042$ und damit nicht signifikant von Null verschieden).

Die Restaktivität des Aboriginal-Kollektivs wies also, ebenso wie die Gesamtaktivität bei anderen ethnischen Gruppen (PLAYFER et al. 1976, GELOMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979, OMURO 1980), weder einen Zusammenhang mit dem Alter noch mit dem Geschlecht der untersuchten Personen auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie machen auch deutlich, daß keine Korrelation zwischen den Variablen 'Gesamtaktivität' und 'Restaktivität' besteht (Korrelationskoeffizient $r = 0,2513$, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1\%$ von Null verschieden). Zu dem gleichen Schluß kamen bereits bei einem japanischen Kollektiv OMURO (1980) sowie bei vietnamesischen Probanden HIERONYMUS (1981).

Der breite mittlere Aktivitätsbereich der Restaktivität der Serum-paraoxonase läßt die Theorie eines 2-Allele-Modells sehr unwahrscheinlich wirken. Betrachtet man nämlich die Gruppe mittlerer Restaktivität als eine Gesamtheit, ist die Hardy-Weinberg-Regel für 2 Allele nicht mehr erfüllt. Vielmehr weist der Befund einer Normalverteilung auf das Vorhandensein mindestens eines weiteren Allels hin, das das EDTA-unempfindliche Enzym (oder die Enzyme) steuert und damit die Höhe der Restaktivität bestimmt. Um diesen Sachverhalt klären zu können, sind als nächster Schritt Familienuntersuchungen erforderlich.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Der Phosphorsäureester Parathion (E 605) wird nach der Aufnahme in den Organismus infolge eines enzymatischen Metabolismus in das hochgiftige Paraaxon (E 600) umgewandelt, das die Cholinesterase irreversibel hemmt und dadurch zu einem Überangebot von Acetylcholin, zur sogenannten 'endogenen Acetylcholinvergiftung', führt. Dieses Paraaxon wird in einer weiteren Reaktion von der Serumparaaxonase hydrolysiert. Mit Chelatbildnern, vor allem EDTA, läßt sich ein großer Teil dieses Enzyms in seiner Funktion inhibieren; die Restaktivität entspricht einem eigenständigen Enzym.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einem 123 Personen umfassenden Kollektiv von australischen Ureinwohnern die Verteilung der nicht durch EDTA hemmbaren Paraaxonaseaktivität untersucht. Die Messung erfolgte nach einem photometrischen Verfahren von KRISCH (1968).

Es ergab sich ein leicht linksschiefes Histogramm bei angenäherter Normalverteilung und kein Hinweis auf getrennte Phänotypen. Bisherige Untersuchungen bei japanischen (OMURO 1980) und vietnamesischen (HIERONYMUS 1981) Bevölkerungsgruppen - dieser Vergleich wurde wegen der südostasiatischen Herkunft der Aborigines vorgenommen - zeigten die gleichen Resultate.

Auch die Abhängigkeit der nicht durch EDTA hemmbaren Restaktivität der menschlichen Serumparaaxonase von der ohne EDTA-Zusatz gemessenen Gesamtaktivität sowie von Alter und Geschlecht wurden überprüft, wobei sich jeweils keine Zusammenhänge ermitteln ließen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1) ABBIE, A.A.:

The original Australians.

Frederick Muller Ltd., London 1969

2) ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953a)

3) ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl-phosphate (E 600) and its identity with the A-esterases of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953b)

4) AUSTRALIEN: DIE UREINWOHNER.

in: Informationsblatt von Australien.

Australian Government Publishing Service für den

Australian Information Service, Canberra 1980

5) BALAKRISHNAN, V.:

Genetic diversity among Australian Aborigines.

Australian Institute of Aboriginal Studies,

Australian Government Publishing Service, Canberra 1975

6) BIOMATHEMATIK FÜR MEDIZINER.

Hrsg.: Kollegium Biomathematik NW.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

7) BOYD, W.C.:

Anthropologie und Blutgruppen.

Klin. Wochenschrift 34, 993 (1956)

8) DIEPGEN, TH.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-
Paraoxonase bei verschiedenen ethnischen Gruppen.

Dissertation, Erlangen (in Vorbereitung)

9) DUMBACH, J.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-
Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Dissertation, Erlangen 1976

10) EICKSTEDT von, E.:

Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit.

Enke, Stuttgart 1934

11) EICKSTEDT von, E.:

Rassenkunde der Menschheit.

Enke, Stuttgart 1937

12) ERDÖS, E.G., BOGGS, L.E.:

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.

Nature, London 190, 716 (1961)

13) ERDÖS, E.G., DEBAY, C.R., WESTERMANN, M.P.:

Activation and inhibition of the arylesterase of human serum.

Nature 184, 430 (1959)

14) FUKUTO, D.S., METCALF, R.L.:

Metabolism of insecticides in plants and animals.

Annals of the New York Academy of Science 160, 97-111 (1969)

- 15) GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., RABAST, U., LINDORF, H.H.:
Unterschiedliche Reaktionen menschlicher Serum-Cholinesterasen
mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)
- 16) GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., BAUMGARTNER, W., PETENYI, M.,
BUNGRIS, H., LINDORF, H.H., METZNER, H.:
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der
Serumcholinesterase durch E 600 und der Aktivität des E 600
spaltenden Enzymsystems in menschlichen Seren.
Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)
- 17) GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., LINDORF, H.H., PETENYI, M.,
FLÜGEL, M., FISCHER, TH., HILLER, TH.:
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen
Serum-Paraaxonase (EC 3.1.1.2.).
Humangenetik 17, 331 (1973a)
- 18) GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., PETENYI, M., METZNER, H.,
BURGIS, H., DIETZEL, B., NIRSCHL, H., RENNER, O.:
Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraaxonase.
Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973b)
- 19) GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., HOMMEL, G., DUMBACH, J.:
On the genetics of the human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2.).
Hum. Genet. 50, 313 (1979)
- 20) GLOWATZKI, G.:
Die Rassen der Menschheit.
Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1976

21) HECHTEL, R.:

Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase durch EDTA.
Dissertation, Erlangen 1980

22) HERRMANN, F.:

Völkerkunde Australiens.
Bibliographisches Institut, Mannheim
Hochschultaschenbücher-Verlag 1967

23) HIERONYMUS, C.:

Prüfung einer Korrelation zwischen EDTA-hemmbarer und nicht
hemmbarer Serum-Paraoxonaseaktivität bei 162 Vietnamesen.
Dissertation, Erlangen 1981

24) KLAATSCH, H.:

Schlußbericht über meine Reise nach Australien in den Jahren
1904-1907.
Zeitschrift für Ethnologie XXXIX (1907)

25) KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat
durch menschliches Serum.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)

26) LUNDMANN, B.:

Geographische Anthropologie.
Fischer, Stuttgart 1967

27) MAIN, A.R.:

The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl-
phosphate (paraoxon) in sheep serum.
Biochem. H. 74, 10 (1960)

- 28) MARTON, A.V., KALOW,:

Inhibitors of aromatic esterase of human serum.

Biochem. Pharmacol. 3, 149 (1960)

- 29) MENZEL, W.:

Die Serumarylesterasen (EC 3.1.1.2.) in der Literatur von 1942-1971.

Dissertation, Erlangen 1978

- 30) MICHA, F.J.:

Zitat aus: HERRMANN, F.:

Völkerkunde Australiens.

Bibliographisches Institut, Mannheim

Hochschultaschenbücher-Verlag 1967, S. 13

- 31) MOUNTER, L.A., WHITTAKER, V.P.:

The hydrolysis of esters of phenol by cholinesterases
and other esterases.

Biochem. J. 54, 551 (1953)

- 32) MOESCHLIN, S.:

Klinik und Therapie der Vergiftungen.

Thieme, Stuttgart 1980

- 33) NEAL, R.A.:

Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothionate
insecticides.

Arch. Intern. Med. 128, 118 (1976)

- 34) NUMELIN, R.:

Native contacts and diplomacy.

Commentationes Humanarum Litterarum Vol. 41

Helsinki-Helsingfors 1968

- 35) OMURO, O.:
Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.
Dissertation, Erlangen 1980
- 36) PLAYFER, J.R., EZE, L.C., BULLEN, M.F., EVANS, D.A.P.:
Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma
paraoxonase activity.
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
- 37) POORE, R.E., NEAL, R.A.:
Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
- 38) SHEILS, H.:
Australian Aboriginal Studies.
Australian Government Publishing Service, Canberra, 1963
- 39) SCHWIDETZKY, J.:
Die neue Rassenkunde.
Fischer, Stuttgart 1962
- 40) SCHWIDETZKY, J.:
Grundlagen der Rassensystematik.
Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich 1974
- 41) SCHWIDETZKY, J.:
Rassen und Rassenbildung beim Menschen.
Fischer, Stuttgart 1979
- 42) ZECH, R., ZÜRCHER, K.:
Organophosphate splitting serum enzymes in different mammals.
Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

Herrn Prof. Dr. Dr. H.-B. Wuermeling danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und für die große Hilfsbereitschaft, die mir die Fertigstellung dieser Arbeit sehr erleichterten.

Für die Unterstützung bei der Beschaffung der Serumproben möchte ich recht herzlich der Direktion und dem Personal des Krankenhauses von Alice Springs danken.

LEBENS LAUF

Name: Georg Hofmockel

Geburtsdatum: 24.03.1958

Geburtort: Obereichenbach

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Michael Hofmockel, Angestellter
Else Hofmockel (geb. Schnabel)

Schulausbildung: 1964 bis 1968: Grundschule in Obereichenbach
1968 bis 1977: Platen-Gymnasium in Ansbach
mit Abschluß Abitur

Studium: Oktober 1977: Beginn des Studiums der Medizin
an der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg
April 1984: Ärztliche Prüfung abgelegt
19.04.1984: Approbation als Arzt

